

内源性硫化氢在帕金森病中的作用研究进展

叶浩楠^{1,2}, 陆永利^{1,2,3}, 杨红卫^{1,2,3*}

¹三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 湖北 宜昌

²三峡大学医学院机能学系, 湖北 宜昌

³三峡大学脑重大疾病研究所, 湖北 宜昌

收稿日期: 2022年6月29日; 录用日期: 2022年7月29日; 发布日期: 2022年8月9日

摘要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 以中脑黑质致密部中的多巴胺能神经元变性丢失和残存神经元胞质中形成嗜酸性路易小体为主要病理特征, 临床多表现为静止性震颤、运动迟缓和肌肉僵直。PD的发病机制十分复杂, 至今尚未完全阐明。但现有证据表明炎症反应、氧化应激和细胞凋亡与PD密切相关。硫化氢(H₂S)是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后的第三种内源性气体信号分子, 具有抗神经系统炎症、氧化应激和细胞凋亡的作用。近年来研究发现, 内源性H₂S可通过p38-丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子Kappa B、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1-核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件、蛋白激酶C/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/糖原合成激酶-3β等相关信号通路, 分别发挥抗炎、抗氧化应激和抗凋亡的作用。本文阐述了内源性H₂S相关信号通路在PD中的研究进展, 旨在为临床治疗PD提供理论依据。

关键词

帕金森病, 内源性硫化氢, 信号通路, 神经炎症, 氧化应激

Research Progress on the Role of Endogenous Hydrogen Sulfide in Parkinson's Disease

Haonan Ye^{1,2}, Yongli Lu^{1,2,3}, Hongwei Yang^{1,2,3*}

¹Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Department of Functional Sciences, College of Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei

³Institute of Brain Grand Diseases, China Three Gorges University, Yichang Hubei

*通讯作者。

文章引用: 叶浩楠, 陆永利, 杨红卫. 内源性硫化氢在帕金森病中的作用研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2022, 11(3): 33-40. DOI: 10.12677/ijpn.2022.113006

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second largest neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. Its main pathological features are the degeneration and loss of dopaminergic neurons in the dense part of substantia nigra and the formation of eosinophilic lewy bodies in the cytoplasm of residual neurons. Its clinical manifestations are static tremor, bradykinesia and muscle stiffness. The pathogenesis of PD is extremely complex and has not been absolutely clarified so far, but the existing evidence shows that inflammatory response, oxidative stress and apoptosis are closely related to PD. H₂S is the third endogenous gas signal molecule after NO and CO, which has the effects of antioxidant stress, nervous system inflammation and apoptosis. In recent years, it has been found that endogenous H₂S can pass p38-mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa-B, Kelch-like ECH-associated protein-1-NF-E2-related factor 2/Anti-oxidant reaction element, protein kinase C/phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β and other related signal pathways, which play the roles of anti-inflammatory, anti-oxidative stress and anti-apoptosis respectively. This review describes the research progress of endogenous H₂S-related signaling pathways in PD, aims at providing a theoretical basis for the clinical treatment of PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Endogenous Hydrogen Sulfide, Signal Pathway, Neuroinflammation, Oxidative Stress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD), 又名震颤麻痹, 是一种病因未明、进展缓慢, 仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病[1]。在中国, 65岁及以上居民中超过1.7%患有PD, PD给患者及其家庭造成了严重的经济和心理影响[2]。PD的主要病理特征是中脑黑质致密部中多巴胺能神经元变性丢失和残存神经元胞质中形成嗜酸性路易小体, 并累及周围组织和其他中枢神经系统结构, 引起肌肉僵直、静止性震颤、运动迟缓和姿势失衡等为主要特征的临床表现[1][3]。迄今为止, 左旋多巴(L-DOPA)是治疗PD最有效的药物, 可以缓解PD患者的部分临床症状, 但L-DOPA不能阻止病情进展, 长期服用抗PD药物还会引起运动障碍等不良反应, 并加速氧化应激引起的神经元变性[1][4]。尽管PD的具体发病机制尚未完全阐明, 但研究表明炎症反应、氧化应激和细胞凋亡在PD的病因中发挥关键作用[5]。因此, 研究PD中炎症反应、氧化应激和细胞凋亡的分子机制, 可能为预防和治疗PD提供新的理论依据。

硫化氢(H₂S)被认为是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后的第三种内源性气体信号分子, 参与调节多种生理和病理的过程[6]。内源性H₂S主要是以L-半胱氨酸和L-同型半胱氨酸为基质, 在胱硫醚- β -合酶(Cystathionine- β -synthase, CBS)、胱硫醚- γ -裂解酶(Cystathionine- γ -lyase, CSE)和3-巯基丙酮酸转硫酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, MPST)的催化下生成[7]。其中, CBS是神经系统中合成H₂S的主要

酶, 已在海马、脑干、小脑和大脑中发现 CBS 的表达[8] [9], 因此, 脑中内源性 H₂S 的水平主要取决于 CBS 的变化。研究表明, 内源性 H₂S 不仅具有促进海马长时程、调节钙稳态、维持细胞内 PH 值等重要生理功能, 也在神经退行性疾病的病理过程中起着重要作用[4] [5]。例如, CBS 过表达或使用 H₂S 供体可为 PD 大鼠提供神经保护, 说明脑内 H₂S 含量可影响 PD 的致病过程[10] [11]。在 PD 动物模型中, 发现 H₂S 可通过多种信号传导途径抑制 PD 中的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡[5] [12] [13]。这些结果提示研究 H₂S 及其相关信号通路可能为 PD 的治疗提供新思路。因此, 我们着重就内源性 H₂S 及其介导的相关信号通路在炎症反应、氧化应激和细胞凋亡中的保护作用进行综述, 旨在为预防和治疗 PD 提供理论依据。

2. 内源性 H₂S 抑制 p38-丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子 Kappa B 信号通路发挥抗炎作用

2.1. 内源性 H₂S 与 p38-丝裂原活化蛋白激酶信号通路

1988 年, McGeer 等[14]发现人类尸检脑组织中的黑质致密部存在反应性胶质细胞, 首次揭示了神经炎症参与 PD 的发病机制。PD 脑内的小胶质细胞激活涉及一系列小胶质细胞衍生的神经毒性因子, 如活性氧、诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)、促炎细胞因子等[15]。PD 患者的脑细胞中, 白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)等促炎细胞因子激活受体和受体相关蛋白, 磷酸化激活的丝裂原活化蛋白激酶的激酶(Mitogen-activated protein kinase kinase of kinases, MAPKKK)随后激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase of kinases, MAPKK)中的 MKK3 和 MKK6, 最终特异性激活 p38 [15]。p38 的激活是通过高度保守的三级酶促级连反应实现的, 即 MAPKKK、MAPKK 和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK) [16]。p38-MAPK 是炎症基因表达的关键调节因子, 参与调控小胶质细胞和星形胶质细胞介导的神经炎症[17] [18]。激活的 p38-MAPK 可直接激活转录因子或磷酸化下游 MAPK 活化蛋白激酶 2 (MAPK-activated protein kinase 2, MK2)间接促进炎症介质的表达[19] [20]。磷酸化激活的 MK2 会促使小胶质细胞和星形胶质细胞释放促炎细胞因子诱导慢性炎症反应, 进而引起黑质纹状体中多巴胺能神经元变性坏死[19]。研究发现, H₂S 通过抑制激活的 p38 和核转录因子 Kappa B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)磷酸化异二聚体(p50-p65)核易位发挥抗炎作用[5]。

Hu 等[21]通过 Western Blot 分析发现, 外源性和内源性 H₂S 通过减弱 LPS 对 iNOS 表达的刺激作用来减少促炎因子 NO 的生成, 而使用特异的 p38-MAPK 抑制剂 SB203580 也可模拟出该效应, 提示上述过程可能涉及 p38-MAPK 信号通路。同时, 外源性应用硫化氢钠(NaHS)和 SB203580 均可显著减少 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞 p38-MAPK 磷酸化来减少促炎因子 TNF- α 的分泌[21]。这表明, H₂S 在 BV-2 小胶质细胞中的抗炎作用部分是通过抑制 p38-MAPK 活性实现的, 证实 H₂S 可通过抑制 p38-MAPK 信号通路发挥部分抗炎作用。鱼藤酮是一种常用于建立 PD 体内外模型的毒素。在鱼藤酮诱导的人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞模型中, 使用 NaHS 可阻止鱼藤酮诱导的 p38-MAPK 磷酸化, 减弱鱼藤酮诱导的神经炎症[22]。此外, 释放 H₂S 的非甾体抗炎药物不仅可以减少 TNF- α 和 IL-6 的释放, 也可以抑制 p38-MAPK 和 NF- κ B 的激活起到抗炎作用[23] (见图 1)。由此看来, 研究内源性 H₂S 如何抑制 p38-MAPK 信号通路来保护多巴胺能神经元对 PD 的治疗具有重大意义。

2.2. 内源性 H₂S 与核转录因子 Kappa B 信号通路

NF- κ B 是一种促炎反应的转录因子, 介导的神经炎症在 PD 的发病机制中发挥关键作用[24] [25]。细

胞外促炎细胞因子首先激活核转录因子 B 抑制蛋白激酶(Phospho-inhibitor of NF- κ B kinase, IKK), 核转录因子 B 抑制蛋白激酶 β (Inhibitor of NF- κ B kinase β , IKK β)是 IKK 复合物中的催化亚单位, 是启动 NF- κ B 信号通路的重要激酶, 激活的 IKK β 可磷酸化、泛素化核转录因子 B 抑制蛋白(Inhibitor of NF- κ B, I κ B), I κ B 经蛋白酶降解后使 NF- κ B 的磷酸化异二聚体(p50-p65)经核膜进入细胞核, 与 NF- κ B 反应元件结合并激活 TNF- α 、IL- β 、IL-6、iNOS、COX-2 等促炎症介质, 最终导致 PD 中多巴胺能神经元进行性退化[25]。有文献表明, 内源性 H₂S 通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻 PD 动物模型中的炎症反应, 起到保护多巴胺能神经元的作用[5]。Hu 等[26]通过建立鱼藤酮诱导的 PD 模型, 发现使用鱼藤酮处理后显著提高了细胞核中 p50-p65 蛋白水平, 进而激活 NF- κ B, 但使用 NaHS 后可消除 p50-p65 的核易位, 减少了促炎细胞因子的释放, 具有保护多巴胺能神经元的功能(见图 1)。目前, 内源性 H₂S 如何抑制 NF- κ B 发挥抗炎的具体机制尚未完全阐明, PD 动物模型中常表现为 p50-p65 亚单位核易位[5]。但是, 内源性 H₂S 是否可以通过 NF- κ B 信号通路中的其它结合亚单位或蛋白质发挥抗炎作用仍不清楚。因此, 研究内源性 H₂S 在 NF- κ B 信号通路中的具体机制将有助于寻找治疗 PD 的新靶点。

3. 内源性 H₂S 通过 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1-核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路发挥抗氧化应激作用

PD 的分子机制尚不清楚, 但是氧化应激和线粒体功能障碍与多巴胺能神经元变性密切相关[27] [28]。尽管内源性 H₂S 本身不是一种强还原剂, 但内源性 H₂S 可间接通过 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1)-核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(anti-oxidant reaction element, ARE)信号通路发挥强大的抗氧化作用[6] [8]。Nrf2 是一种调节多种基因的转录因子, 参与调控抗氧化反应[29]。在正常生理情况下, Nrf2 主要与其抑制剂 Keap1 结合存在于细胞质中[30]。氧化应激时, Keap1 通过 Clu3-E3 途径促进 Nrf2 泛素化和降解, Nrf2 经翻译修饰后调节 Keap1 蛋白中的半胱氨酸残基与 Keap1 分离, 随后 Nrf2 易位到细胞核并与含有 ARE 序列的启动子结合并激活抗氧化基因和蛋白的转录[29] [31]。ARE 是一种顺式作用调节元件, 存在于某些基因的启动子序列, 如谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)、谷氨酸半胱氨酸连接酶修饰亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM)等[29] [30]。

谷胱甘肽(glutathione, GSH)在抗氧化防御系统和神经氧化还原稳态的维持中起着重要作用, GSH 的升高不仅可以延缓多巴胺能神经元的丢失, 还有助于识别与 PD 进展相关的突变蛋白[32]。Jain 等[33]首次报道了 H₂S 通过上调 GCLC 和 GCLM 来增加细胞内 GSH 和降低 IL-1 β , 提示硫化氢可能通过 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路发挥作用抗氧化应激作用。此后的研究证实了 H₂S 通过硫化 Keap1 使其与 Nrf2 分离, 激活的 Nrf2 可增加 GR 的表达和活性, 促进氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)转化为 GSH, 并增加 GSH/GSSG 比值来提高多巴胺能神经元的抗氧化应激能力[6] [30]。6-羟基多巴胺(6-hydrogen dopamine, 6-OHDA)诱导的 PD 大鼠模型显示, 内源性 H₂S 可激活 Nrf2/ARE 信号通路, 上调抗氧化基因的表达发挥抗氧化应激作用[4] (见图 1)。上述研究表明, 内源性 H₂S 通过相关信号通路发挥抗氧化应激作用的潜力。因此, 研究 H₂S 在 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路中的抗氧化应激作用可能为 PD 的药物开发提供新思路。

4. 内源性 H₂S 激活蛋白激酶 C/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成激酶-3 β 信号通路发挥抗凋亡作用

越来越多研究发现, 内源性 H₂S 通过蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC)/磷脂酰肌醇 3-激酶

(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Protein kinase B, Akt)/糖原合成激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)信号通路介导 β -连环蛋白(β -catenin)核易位、促凋亡蛋白失活和增加抗凋亡因子 Bcl-2 表达, 以此来促进多巴胺能神经元存活发挥抗凋亡作用[34] [35]。内源性 H₂S 通过 PI3K/Akt 信号通路使 GSK-3 β 失活, 而磷酸化的 GSK-3 β 可稳定 β -catenin, 随后 β -catenin 转移到细胞核中, 介导基因转录进而促进神经发生[34]。研究发现, 激活的 PI3K/Akt 信号也可使 BAD 和 Caspase-9 在内的多种促凋亡蛋白失活, 从而促进多巴胺能神经元存活。此外, 内源性 H₂S 还可以激活 PKC α 和 PKC ϵ 亚型来促进 Bcl-2 的表达, 发挥抗凋亡作用[35]。

研究发现脑室下区(Subventricular zone, SVZ)中由神经干细胞生成的多巴胺能神经元可显著提高 PD 患者的功能表现, 例如缓解 PD 患者的运动功能障碍、改善认知和自主神经症状, 这提示神经发生可能是治疗成人 PD 的可行措施[36] [37]。Wang 等[34]建立 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的小鼠模型, 使用 NaHS 作为 H₂S 的供体, 发现 H₂S 不仅可以延缓黑质纹状体中多巴胺能神经元的丢失, 还可以通过调节 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路促进小鼠成体神经干细胞的生长, 证明了 H₂S 可促进成年 PD 小鼠的神经发生进而发挥神经保护功能。在 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型中发现, NaHS 逆转了 PKC α 、PKC ϵ 和 Akt 的下调, 使抗凋亡基因 Bcl-2 表达增加和促凋亡蛋白(BAD、Caspase-9 等)失活, 证实内源性 H₂S 在 PD 中的神经保护作用涉及 PKC 依赖的 PI3K/Akt 信号通路[35] (见图 1)。因此, 上述研究明确了内源性 H₂S 通过 PKC/PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路保护多巴胺能神经元的观点。

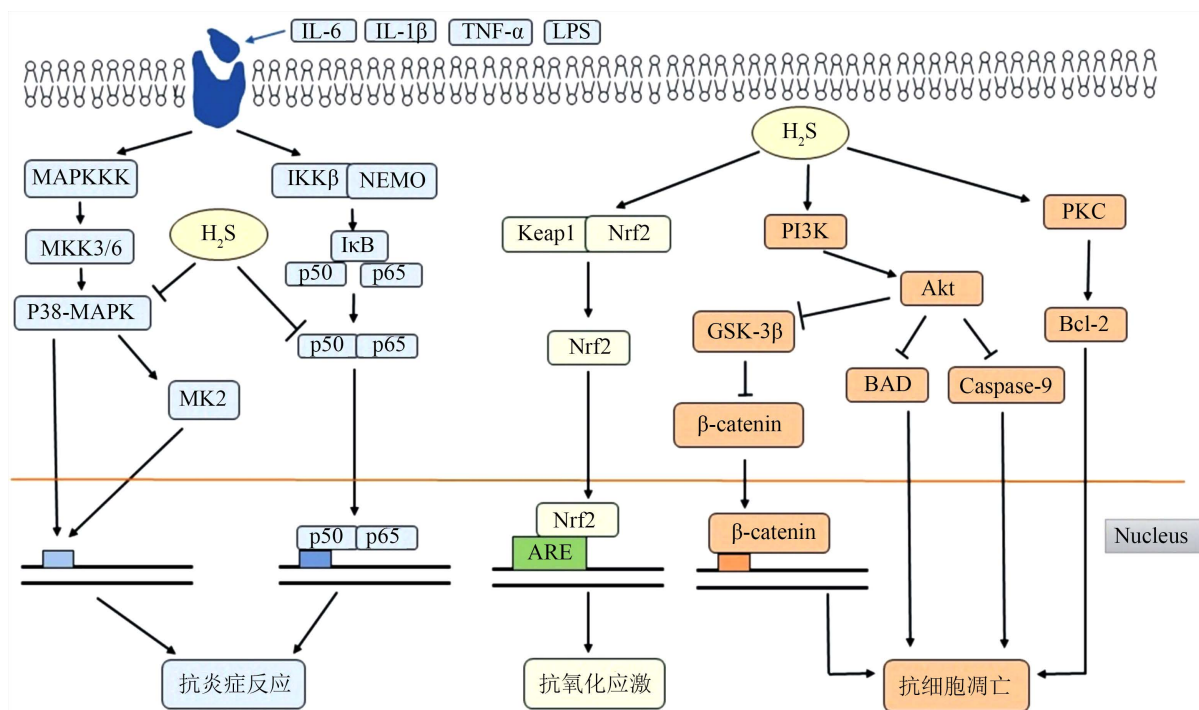


Figure 1. The main signal transduction pathway mediated by endogenous hydrogen sulfide in PD

图 1. 内源性 H₂S 在 PD 中所介导的主要信号转导途径

1) 抗炎作用: 细胞外刺激激活受体及受体相关蛋白, 首先通过 MAPKKK 和 MKK3/6 途径激活 p38-MAPK, 激活的 p38-MAPK 可直接激活转录因子或通过下游激酶 MK2 间接促进炎症介质的表达。其次通过 IKK β -NEMO 磷酸化 I κ B, 磷酸化的 p50-p65 在 I κ B 降解后经核膜入核, 激活相关炎症介质。内源

性 H₂S 通过抑制 p38-MAPK 和 p50-p65 核易位来发挥抗炎作用。2) 抗氧化应激: 内源性 H₂S 硫化 Keap1 激活 Nrf2, 激活的 Nrf2 易位到细胞核与 ARE 结合, 启动抗氧化基因和蛋白的转录发挥抗氧化应激作用。3) 抗细胞凋亡: 内源性 H₂S 通过 PI3K/Akt 途径抑制 GSK-3 β , β -catenin 转移到细胞核中介导基因转录从而促进神经发生, 激活的 Akt 还可抑制促凋亡蛋白 BAD 和 Caspase-9 的表达。此外, 内源性 H₂S 也可激活 PKC 来促进 Bcl-2 的表达, 与上述信号通路共同发挥抗凋亡作用。

5. 结论与展望

内源性 H₂S 是人类发现的第三种气体信号分子, 在神经退行性疾病的神经保护中发挥关键性作用。大量研究表明, H₂S 介导的相关信号通路在 PD 中扮演重要角色。内源性 H₂S 通过 p38-MAPK/NF- κ B、Keap1-Nrf2/ARE 和 PKC/PI3K/Akt/GSK-3 β 等相关信号通路来抑制 PD 中的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡, 进而保护黑质纹状体中的多巴胺能神经元。目前尚未发现通过内源性 H₂S 治疗 PD 患者的临床案例, 但近年来通过鱼藤酮、6-OHDA 和 MPTP 诱导的 PD 细胞和动物模型发现, 内源性 H₂S 可通过上述三条信号通路发挥部分抗炎、抗氧化应激和抗细胞凋亡作用, 对诱导的 PD 大鼠和小鼠模型有一定治疗作用。PD 的发病机制十分复杂, 至今尚未完全阐明。目前治疗 PD 主要通过多巴胺能替代疗法, 只能减轻患者的临床症状, 并不能阻止疾病的进展。因此, 我们迫切需要寻找治疗 PD 的新方法来逆转 PD 的进行性发展。通过更深入的研究内源性 H₂S 在 PD 中的信号通路和神经分子机制, 将有助于我们更好的理解 PD 的发病机制, 为进一步研发抗 PD 的靶向药物提供新的思路和策略。

参考文献

- [1] Cacabelos, R. (2017) Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>
- [2] Liu, H., Zhong, Y., Zeng, Z., et al. (2020) Drug-Related Problems in Hospitalised Parkinson's Disease Patients in China. *European Journal of Hospital Pharmacy*. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2020-002356>
- [3] Tizabi, Y., Getachew, B. and Aschner, M. (2021) Novel Pharmacotherapies in Parkinson's Disease. *Neurotoxicity Research*, **39**, 1381-1390. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00375-5>
- [4] Xie, L., Hu, L.F., Teo, X.Q., et al. (2013) Therapeutic Effect of Hydrogen Sulfide-Releasing L-Dopa Derivative ACS84 on 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease Rat Model. *PLOS ONE*, **8**, e60200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060200>
- [5] Cao, X., Cao, L., Ding, L., et al. (2018) A New Hope for a Devastating Disease: Hydrogen Sulfide in Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, **55**, 3789-3799. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0617-0>
- [6] Paul, B.D. and Snyder, S.H. (2018) Gasotransmitter Hydrogen Sulfide Signaling in Neuronal Health and Disease. *Biochemical Pharmacology*, **149**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.11.019>
- [7] Tabassum, R. and Jeong, N.Y. (2019) Potential for Therapeutic Use of Hydrogen Sulfide in Oxidative Stress-Induced Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Medical Sciences*, **16**, 1386-1396. <https://doi.org/10.7150/ijms.36516>
- [8] Scammahorn, J.J., Nguyen, I.T.N., Bos, E.M., et al. (2021) Fighting Oxidative Stress with Sulfur: Hydrogen Sulfide in the Renal and Cardiovascular Systems. *Antioxidants*, **10**, Article No. 373. <https://doi.org/10.3390/antiox10030373>
- [9] Zhong, H., Yu, H., Chen, J., et al. (2020) Hydrogen Sulfide and Endoplasmic Reticulum Stress: A Potential Therapeutic Target for Central Nervous System Degeneration Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 702. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00702>
- [10] Yin, W.L., Yin, W.G., Huang, B.S., et al. (2017) Neuroprotective Effects of Lentivirus-Mediated Cystathionine-Beta-Synthase Overexpression against 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease Rats. *Neuroscience Letters*, **657**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.019>
- [11] Yuan, Y.Q., Wang, Y.L., Yuan, B.S., et al. (2018) Impaired CBS-H₂S Signaling Axis Contributes to MPTP-Induced Neurodegeneration in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, **67**, 77-90. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.159>
- [12] Kumar, M. and Sandhir, R. (2018) Hydrogen Sulfide in Physiological and Pathological Mechanisms in Brain. *CNS &*

- Neurological Disorders - Drug Targets*, **17**, 654-670. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180605072018>
- [13] Sarukhani, M., Haghdoost-Yazdi, H., Sarbazi Golezari, A., *et al.* (2018) Evaluation of the Antiparkinsonism and Neuroprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Acute 6-Hydroxydopamine-Induced Animal Model of Parkinson's Disease: Behavioral, Histological and Biochemical Studies. *Neurological Research*, **40**, 525-531. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1390903>
- [14] McGeer, P.L., Itagaki, S., Boyes, B.E., *et al.* (1988) Reactive Microglia are Positive for HLA-DR in the Substantia Nigra of Parkinson's and Alzheimer's Disease Brains. *Neurology*, **38**, 1285-1291. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1285>
- [15] Jha, S.K., Jha, N.K., Kar, R., *et al.* (2015) p38 MAPK and PI3K/AKT Signalling Cascades in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, **4**, 67-86.
- [16] JBachstetter A and Van Eldik, L. (2010) The p38 MAP Kinase Family as Regulators of Proinflammatory Cytokine Production in Degenerative Diseases of the CNS. *Aging & Disease*, **1**, 199-211.
- [17] Wang, Q., Liu, Y. and Zhou, J. (2015) Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Its Potential as Therapeutic Target. *Translational Neurodegeneration*, **4**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s40035-015-0042-0>
- [18] Falcicchia, C., Tozzi, F., Arancio, O., *et al.* (2020) Involvement of p38 MAPK in Synaptic Function and Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5624. <https://doi.org/10.3390/ijms21165624>
- [19] Thomas, T., Timmer, M., Cesnulevicius, K., *et al.* (2008) MAPKAP Kinase 2-Deficiency Prevents Neurons from Cell Death by Reducing Neuroinflammation—Relevance in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **105**, 2039-2052. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05310.x>
- [20] Obergasteiger, J., Frapporti, G., Pramstaller, P.P., *et al.* (2018) A New Hypothesis for Parkinson's Disease Pathogenesis: GTPase-p38 MAPK Signaling and Autophagy as Convergence Points of Etiology and Genomics. *Molecular Neurodegeneration*, **13**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0273-5>
- [21] Hu, L.F., Wong, P.T., Moore, P.K., *et al.* (2007) Hydrogen Sulfide Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Microglia. *Journal of Neurochemistry*, **100**, 1121-1128. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04283.x>
- [22] Hu, L.F., Lu, M., Wu, Z.Y., *et al.* (2009) Hydrogen Sulfide Inhibits Rotenone-Induced Apoptosis via Preservation of Mitochondrial Function. *Molecular Pharmacology*, **75**, 27-34. <https://doi.org/10.1124/mol.108.047985>
- [23] Lee, M., McGeer, E., Kodela, R., *et al.* (2013) NOSH-Aspirin (NBS-1120), a Novel Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Releasing Hybrid, Attenuates Neuroinflammation Induced by Microglial and Astrocytic Activation: A New Candidate for Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Glia*, **61**, 1724-1734. <https://doi.org/10.1002/glia.22553>
- [24] Santa-Cecilia, F.V., Socias, B., Ouidja, M.O., *et al.* (2016) Doxycycline Suppresses Microglial Activation by Inhibiting the p38 MAPK and NF-κB Signaling Pathways. *Neurotoxicity Research*, **29**, 447-459. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9592-2>
- [25] Singh, S.S., Rai, S.N., Birla, H., *et al.* (2020) NFκB-Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Potential Therapeutic Effect of Polyphenols. *Neurotoxicity Research*, **37**, 491-507. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00147-2>
- [26] Hu, L.F., Lu, M., Tiong, C.X., *et al.* (2010) Neuroprotective Effects of Hydrogen Sulfide on Parkinson's Disease Rat Models. *Aging Cell*, **9**, 135-146. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x>
- [27] Wei, Z., Li, X., Li, X., *et al.* (2018) Oxidative Stress in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article No. 236. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00236>
- [28] Catanesi, M., Brandolini, L., d'Angelo, M., *et al.* (2021) S-Carboxymethyl Cysteine Protects against Oxidative Stress and Mitochondrial Impairment in a Parkinson's Disease *In Vitro* Model. *Biomedicines*, **9**, Article No. 1467. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101467>
- [29] Meng, W., Pei, Z., Feng, Y., *et al.* (2017) Neglected Role of Hydrogen Sulfide in Sulfur Mustard Poisoning: Keap1 S-Sulfhydration and Subsequent Nrf2 Pathway Activation. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 9433. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09648-6>
- [30] Xie, Z.Z., Liu Y and Bian, J.S. (2016) Hydrogen Sulfide and Cellular Redox Homeostasis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 6043038. <https://doi.org/10.1155/2016/6043038>
- [31] Paul, B.D. and Snyder, S.H. (2015) Modes of Physiologic H₂S Signaling in the Brain and Peripheral Tissues. *Antioxidants & Redox Signaling*, **22**, 411-423. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5917>
- [32] Tabassum, R., Jeong, N.Y. and Jung, J. (2020) Protective Effect of Hydrogen Sulfide on Oxidative Stress-Induced Neurodegenerative Diseases. *Neural Regeneration Research*, **15**, 232-241. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.265543>
- [33] Jain, S.K., Huning, L. and Micinski, D. (2014) Hydrogen Sulfide Upregulates Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit, Glutamate-Cysteine Ligase Modifier Subunit, and Glutathione and Inhibits Interleukin-1β Secretion in Monocytes Exposed to High Glucose Levels. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **12**, 299-302.

- <https://doi.org/10.1089/met.2014.0022>
- [34] Wang, M., Tang, J.J., Wang, L.X., *et al.* (2021) Hydrogen Sulfide Enhances Adult Neurogenesis in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neural Regeneration Research*, **16**, 1353-1358. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.301026>
- [35] Tiong, C.X., Lu, M. and Bian, J.S. (2010) Protective Effect of Hydrogen Sulphide against 6-OHDA-Induced Cell Injury in SH-SY5Y Cells Involves PKC/PI3K/Akt Pathway. *British Journal of Pharmacology*, **161**, 467-480. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00887.x>
- [36] Farzanehfar, P. (2018) Comparative Review of Adult Midbrain and Striatum Neurogenesis with Classical Neurogenesis. *Neuroscience Research*, **134**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.01.002>
- [37] Fan, Z., Lu, M., Qiao, C., *et al.* (2016) MicroRNA-7 Enhances Subventricular Zone Neurogenesis by Inhibiting NLRP3/Caspase-1 Axis in Adult Neural Stem Cells. *Molecular Neurobiology*, **53**, 7057-7069. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9620-5>